Padrões de herança genética e genética do câncer

Padrões de herança genética, doenças genéticas e seus modos de diagnóstico e a genética do câncer.

Prof.ª Rayane Nogueira Alves Macedo

1. Itens iniciais

Propósito

Compreender os diferentes padrões de herança genética e relacioná-los a alterações ligadas às doenças genéticas; em específico, reconhecer a origem e o desenvolvimento do câncer, suas características genéticas e principais tipos.

Objetivos

- Reconhecer padrões de herança genética.
- Descrever as doenças genéticas e seus modos de diagnóstico.
- Identificar o desenvolvimento e as características genéticas associadas ao câncer.

Introdução

Neste conteúdo, vamos aprender sobre os diferentes padrões de herança genética, evidenciando como ocorre o aparecimento de características genéticas dos genitores em seus descendentes.

Ainda na mesma temática, vamos compreender o surgimento de doenças genéticas, o motivo de ocorrerem e como se desenvolvem. Também conheceremos a terapia gênica, técnica que vem sendo muito estudada por pesquisadores geneticistas. Futuramente, espera-se que a Medicina avance a ponto de a terapia gênica ser protocolizada e utilizada como uma terapia de rotina em hospitais, para corrigir as alterações genéticas ou amenizar os sintomas de doenças genéticas, melhorando o padrão de vida dos pacientes.

Por fim, vamos estudar a origem e o desenvolvimento do câncer, conhecer os tipos esporádicos e hereditários, e entender a importância do aconselhamento genético para familiares de pacientes diagnosticados com algum tipo de câncer hereditário.

Herança genética e conceitos relacionados

Vamos iniciar nossos estudos relembrando conceitos de Biologia Celular sobre o ciclo de vida da célula. O ciclo de vida da célula ou **ciclo celular** consiste em um conjunto de alterações ligadas ao crescimento e à divisão da célula — percorre desde a sua formação até o momento em que ela se divide, dando origem a células filhas. A **divisão celular** é um importante mecanismo que garante a replicação e a sobrevivência das células.

Assista ao vídeo a seguir e se prepare para conhecer mais sobre a genética ao longo deste material.

Divisão celular e sua importância para a origem da vida

Conteúdo interativo

Acesse a versão digital para assistir ao vídeo.

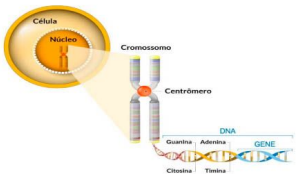
A **herança genética** se dá de acordo com os processos de hereditariedade, que estão relacionados com a predisposição que uma célula mãe tem de transmitir suas características para seus descendentes. Existem diferentes padrões de herança genética, como:

- Herança monogênica.
- Herança autossômica (dominante ou recessiva).
- Herança mitocondrial ou ligada ao cloroplasto.

Ainda, existem tipos de herança ligados à ausência de dominância (herança intermediária, codominância, genes letais). Antes de conhecê-las em detalhe, devemos revisitar alguns termos e conceitos da genética. Vamos lá!

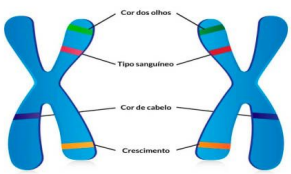
Genes

São constituídos por DNA e responsáveis por transmitir as características hereditárias. Na imagem correspondente, a estrutura celular evidenciando os genes.



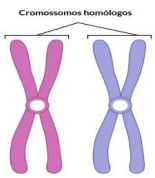
Genes alelos

São genes que interagem entre si, formando pares, e determinam um mesmo caráter hereditário. Eles ficam em locais predeterminados nos cromossomos homólogos. Na imagem, a representação de genes alelos.



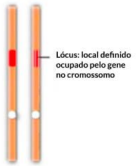
Cromossomos homólogos

São cromossomos que formam um par, sendo um herdado da mãe e outro do pai, e apresentam as mesmas características (estrutura, tamanho, posição dos centrômeros, localização dos genes).



Lócus

É a posição em que cada gene se encontra no cromossomo. Na imagem, a identificação de lócus no cromossomo.



Homozigotos

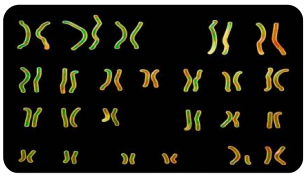
É a presença de genes com alelos **iguais** para determinado caráter no indivíduo, sendo um herdado da mãe e outro do pai.

Heterozigotos

É a presença de genes com alelos **diferentes** para determinado caráter em um indivíduo, sendo um herdado da mãe e outro do pai. Na imagem, a representação de alelos diferentes para a mesma característica no cromossomo.

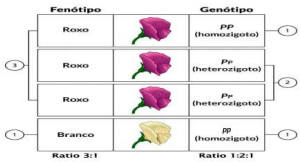
Genótipo

É o material genético de um indivíduo que é formado por um conjunto de genes que determinam um padrão hereditário.



Fenótipo

Característica que é desenvolvida de acordo com genótipo e se manifesta no indivíduo.



Didaticamente, o genótipo é representado por letras. Para uma mesma característica (ou caráter) deve-se usar a mesma letra para a sua manifestação dominante e recessiva; a letra maiúscula é usada para a forma dominante do gene e a letra minúscula para representar a forma recessiva desse mesmo caráter genético. Sendo assim, a definição desses tipos de gene é a seguinte:

Genes dominantes

Aqueles que manifestam sua caraterística genética mesmo na ausência de seu alelo dominante.

Genes recessivos

Aqueles que necessitam da presença do alelo recessivo em dose dupla, ou seja, necessitam da ausência do alelo dominante.

Vimos acima a definição de homozigoto e heterozigoto. Para a nossa compreensão, os homozigotos são codificados com letras iguais todas em minúscula ou maiúscula, a depender da forma dominante ou recessiva. Já os heterozigotos, por uma maiúscula e outra minúscula. Confira um exemplo de nomenclatura de pares de genes:

AA = dominante homozigoto (puro)

Aa = dominante heterozigoto (híbrido)

aa = recessivo homozigoto (puro)

Padrões de herança monogênica e autossômica

A herança é considerada monogênica quando é determinada por um único gene e autossômica quando independe do sexo do indivíduo, ou seja, não está ligada aos cromossomos sexuais. Na herança autossômica dominante, o caráter é comandado pelo alelo dominante e pode ser expresso em homozigose (AA) ou heterozigose (Aa); enquanto na herança autossômica recessiva, o caráter é comandado pelo alelo recessivo e pode ser expresso apenas em homozigose (aa). Esse padrão de herança segue as leis de Mendel, ocorrendo em proporções fixas entre a prole. Vamos entender melhor a seguir.

> A primeira lei de Mendel determina que, devido ao processo de meiose, em que ocorre a separação de genes homólogos, cada gameta (um materno e outro paterno) apresenta apenas um gene de cada caráter, que se unem e formam um novo indivíduo.

Em seus estudos, Mendel utilizou ervilhas de cheiro de linhagens puras, que são plantas que se autofecundam, dando origem a descendentes exatamente iguais aos de origem, tanto na primeira geração, como em qualquer outra geração resultante de autofecundação. O objetivo era cruzar estas linhagens visando obter um melhor entendimento de como são transmitidas as características de pais para filhos.

As ervilhas utilizadas nesse experimento podem ter características variáveis na forma da semente, cor, textura e outros. Mendel criou duas linhagens puras de ervilhas. Essas linhagens apresentam sete características que podiam ser analisadas para a identificação do seu padrão genético, diminuindo a probabilidade de dúvidas na identificação da origem das características dos descendentes. Por exemplo, em relação à cor da semente, havia apenas duas cores, verde e amarelo; logo, em linhagens puras, a cor da semente era verde em uma e amarelo na outra.

Os experimentos foram realizados da seguinte maneira:

Primeira etapa

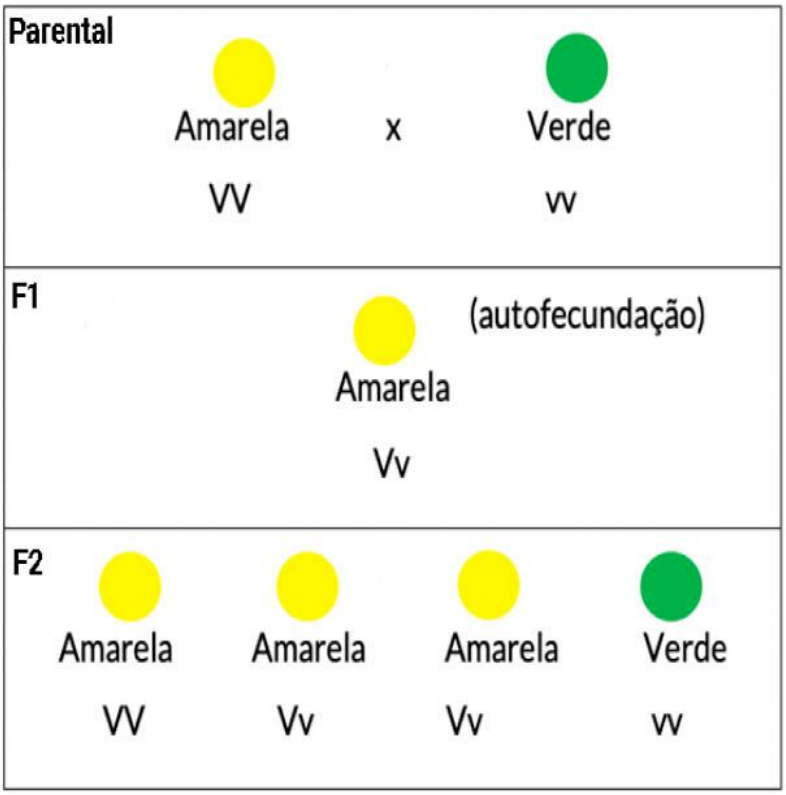
Foram cruzadas as plantas puras, chamadas de geração parental; a geração parental gerou descendentes híbridos que foram chamados de geração F1.

Segunda etapa

Em seguida, foi realizado o cruzamento dos indivíduos da geração F1 entre si, originando a geração F2.

Durante os experimentos da geração F1, Mendel percebeu que esses apresentavam somente características de um dos pais. Já no cruzamento entre indivíduos da geração F1, que deu origem à geração F2, percebeu que a característica de um dos pais que não apareceu na geração F1 reapareceu na geração F2, com uma proporção de um quarto dos indivíduos.

Após diversas repetições desse modelo experimental, visto que esse evento sempre se repetia e nas mesmas proporções, Mendel então nomeou esse gene do caráter que “desaparece” na geração F1 como recessivo e, ao que predomina em ambas as gerações, deu o nome de dominante. Observe o esquema.



Demonstração do cruzamento teste.

Como demonstrado no esquema, os descentes da geração F2 são:

1/4 ou 25% VV

Amarelas puras

2/4 ou 50% Vv

Amarelas "impuras"

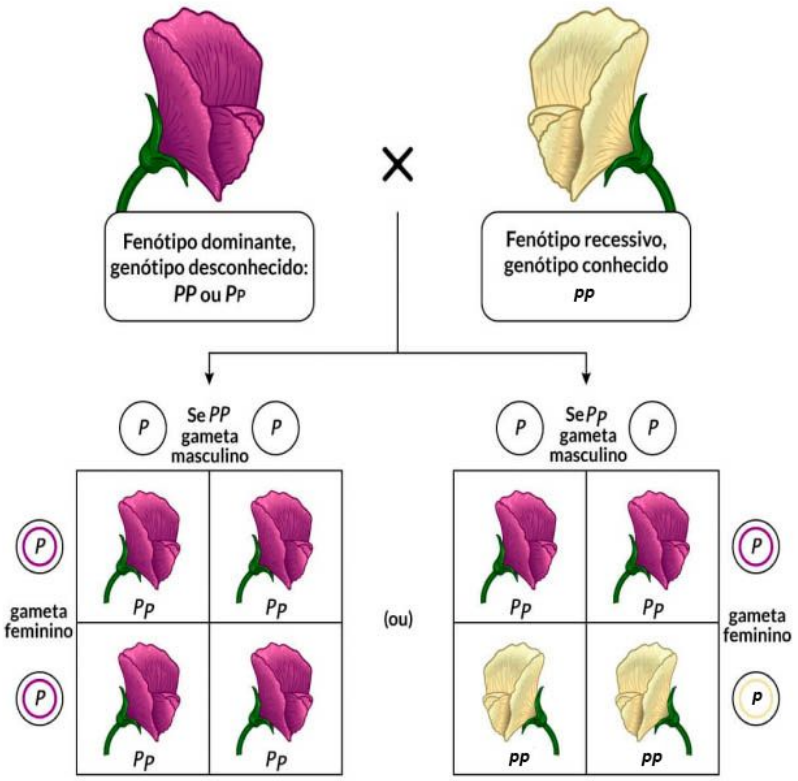
1/4 ou 25% vv

Verdes puras

Para identificar o genótipo do indivíduo a partir de seu fenótipo, pode ser realizado um cruzamento teste da seguinte forma: um indivíduo cujo genótipo é desconhecido, mas que apresenta fenótipo dominante, é cruzado com um indivíduo de genótipo homozigoto recessivo.

Isso permite descobrir se o indivíduo de genótipo desconhecido é homozigoto para o gene dominante ou se é heterozigoto que apresenta ambos os alelos, dominante e recessivo.

Se o resultado desse cruzamento gerar dois tipos de descendentes, com fenótipos do gene dominante e recessivo, conclui-se que o genitor testado é heterozigoto; caso todos os descentes, em números razoáveis, possuírem somente o fenótipo dominante, podemos concluir que o indivíduo testado possui genótipo homozigoto dominante.



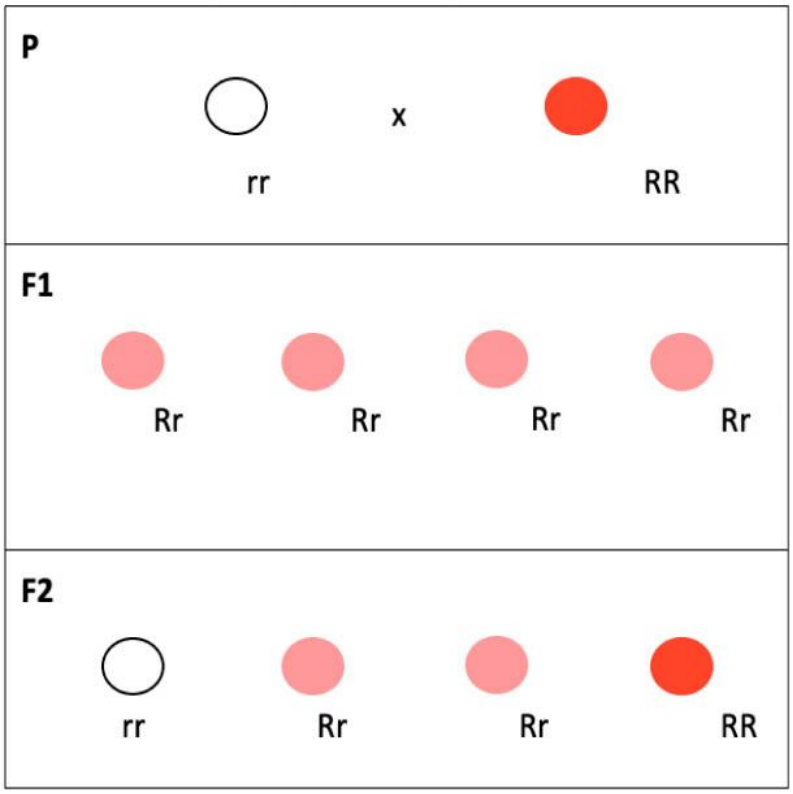
Demonstração de um cruzamento teste para avaliar o genótipo desconhecido de um indivíduo.

Ausência de dominância

Herança intermediária

Não são todos os casos em que um gene dominante inibe totalmente a característica do gene recessivo. Há vezes em que um indivíduo heterozigoto apresenta característica diferente de seus progenitores, tendo um fenótipo diferenciado, que é resultado da interação dos dois alelos, dando origem a um novo fenótipo.

Por exemplo, o cruzamento de um indivíduo de flor branca com um indivíduo de flor vermelha (parentais) pode gerar uma prole de indivíduos de flores de cor rosa (F1). Ou seja, a prole que é heterozigota apresenta um fenótipo intermediário em relação aos parentais que são homozigotos. Veja no esquema:

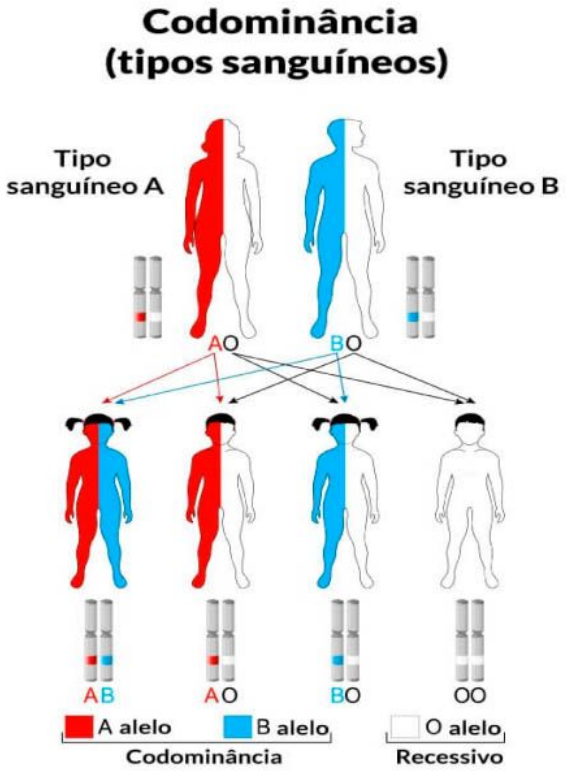


Genograma de herança intermediária.

Por exemplo, em bovinos da raça Shorthon, o homozigoto dominante (AA) apresenta pelagem castanha e o homozigoto recessivo (aa) apresenta pelagem branca. Quando cruzados entre si, surge um novo fenótipo de Aa, apresentando a pelagem branca com manchas castanhas (malhados). Quando indivíduos heterozigotos cruzam entre si, aparecem os três fenótipos diferentes.

Codominância

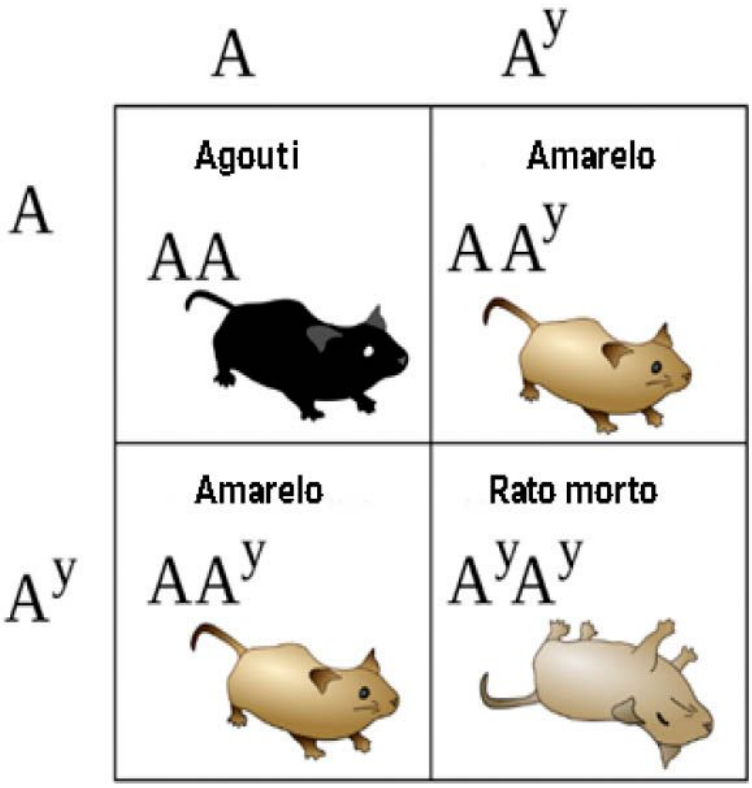
Neste caso de ausência de dominância, o indivíduo heterozigoto descendente expressará ambos os fenótipos simultaneamente. Um exemplo ocorre na herança dos grupos sanguíneos em humanos, que são determinados por três alelos diferentes I^A, I^B e i. Indivíduos com sangue do tipo AB apresentam os alelos dominantes I^A, I^B, enquanto indivíduos de sangue tipo O apresentam ambos os alelos recessivos ii. Veja no esquema a seguir:



Exemplificação de como ocorre a codominância.

Genes letais

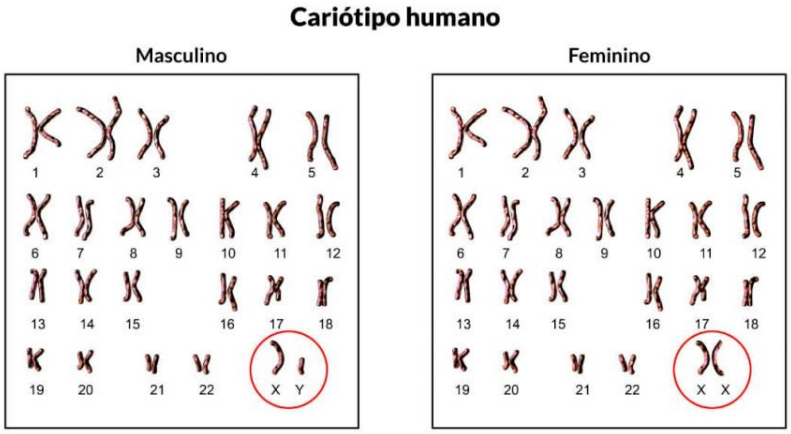
Existem casos em que determinados genes apresentam consequências letais, ou seja, levam o indivíduo a óbito antes ou depois do nascimento. Os genes letais também são conhecidos como deletérios e a maioria deles atua por meio dos seus alelos recessivos. Por exemplo, o gene agouti é responsável pela cor da pelagem em ratos, e a condição letal desse gene se dá no homozigoto A^yA^y. Veja no esquema.



Representação do gene agouti em ratos.

Padrões de herança ligados aos cromossomos sexuais

Chamamos de cromossomos sexuais aqueles diretamente relacionados com a determinação do sexo do indivíduo. Por exemplo, em humanos, a mulher apresenta um par de cromossomos X (XX), enquanto homens apresentam um cromossomo X e um cromossomo Y (XY).



Cromossomos humanos, cariótipo masculino e feminino.

Os cromossomos X e Y não são totalmente homólogos, mas possuem pequenas regiões homólogas em seus polos, permitindo o seu emparelhamento e a sua distribuição para as células filhas na primeira divisão da meiose. O fato de apresentarem regiões que não são homólogas resulta em implicações na herança genética. Veja a seguir:

Cromossomo X

Os genes relacionados ao cromossomo X, que não possuem regiões homólogas com o cromossomo Y, seguem um padrão de herança denominado herança ligada ao cromossomo X ou herança ligada ao sexo.

Cromossomo Y

Os genes localizados somente no cromossomo Y são chamados de genes holândricos e seguem um padrão de herança denominado herança ligada ao cromossomo Y ou também herança restrita ao sexo.

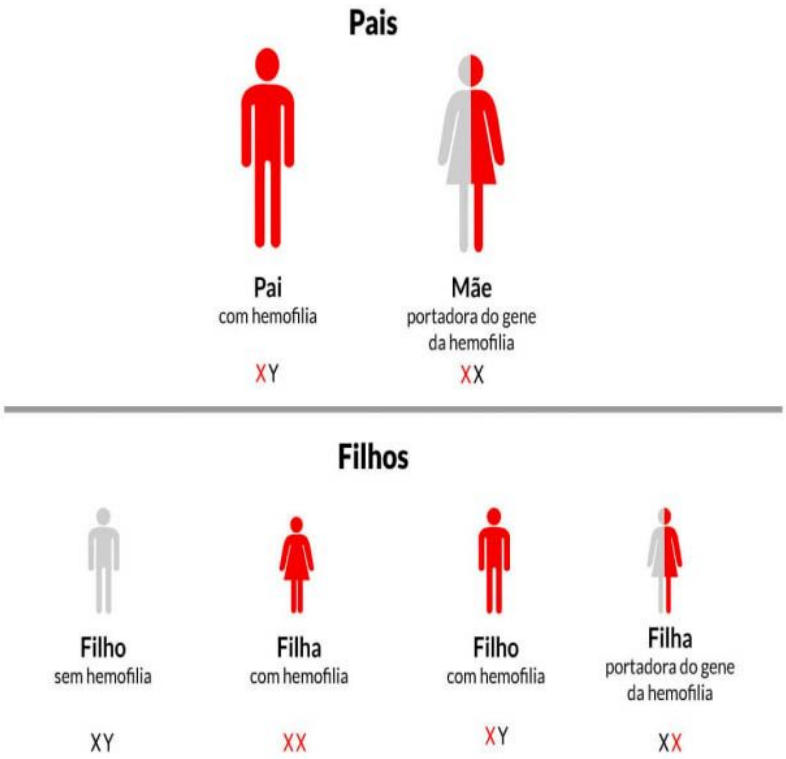
O cromossomo Y é considerado pequeno, apresentando poucos genes, mas possui um gene com fator muito importante para o desenvolvimento do indivíduo: o SRY. Esse fator é relevante por promover a transformação de uma gônada indiferenciada no embrião em testículos, determinando o sexo masculino do indivíduo.

Vamos conhecer exemplos de alterações ligadas ao sexo!

Exemplo

A hemofilia é um distúrbio na coagulação sanguínea, tornando o indivíduo susceptível a hemorragias. No caso dessa alteração, a herança genética está relacionada ao gene X, como podemos ver na imagem abaixo.

Na seguinte imagem, a cor cinza representa um gene normal e a cor vermelha representa o gene da hemofilia. Veja:



Esquema de como a hemofilia é herdada.

O daltonismo e a distrofia muscular de Duchenne também são exemplos de alterações relacionadas ao cromossomo X e se manifestam de maneira semelhante.

Doenças genéticas ligadas ao sexo

Confira um pouco mais sobre esse tipo de doenças genéticas.

Conteúdo interativo

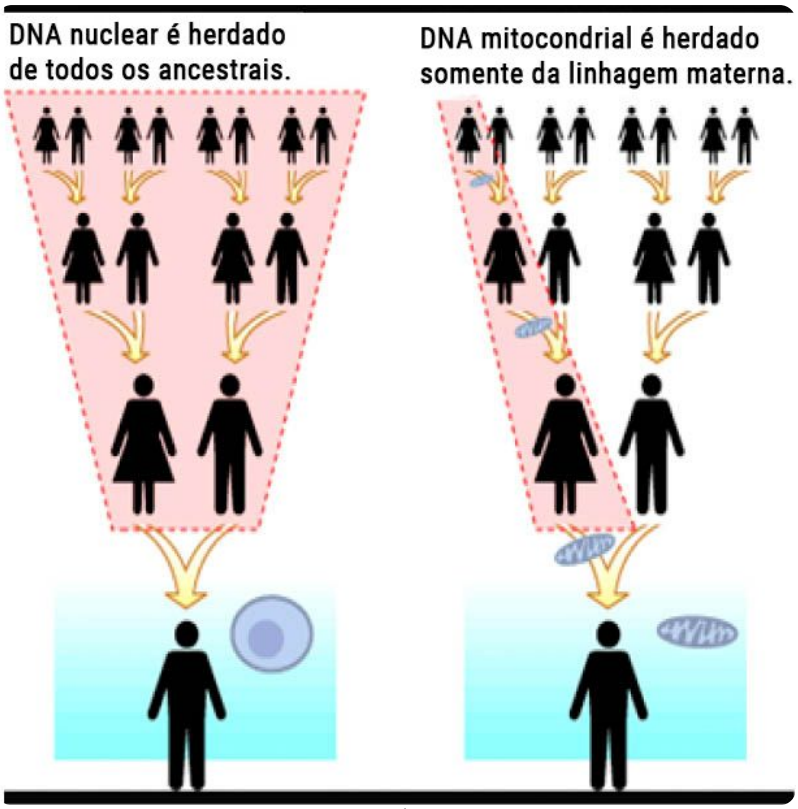
Acesse a versão digital para assistir ao vídeo.

Padrões de heranças mitocondriais e cloroplastidiais

A herança do DNA mitocondrial (DNAmt) está ligada à fêmea. Isso se dá porque, quando o espermatozoide entra no óvulo e ocorre a fecundação, somente o DNA nuclear do espermatozoide, contido na sua cabeça,

contribui para a formação do zigoto. Ou seja, na fecundação, as mitocôndrias do espermatozoide que contêm o DNAmt paterno são destruídas.

Isso quer dizer que o DNAmt do zigoto tem uma única fonte, que é materna; é a mãe quem sempre passa o DNAmt para os seus descentes. Os filhos homens dela não passarão material genético mitocondrial adiante, mas as filhas continuam a passar essa informação genética para a próxima geração, por meio de suas mitocôndrias.



Esquema da herança do DNA mitocondrial (DNAmt).

Em relação aos cloroplastos, organelas restritas aos vegetais e ligadas à fotossíntese, a dinâmica é semelhante à que foi explicada em relação às mitocôndrias. O material genético do cloroplasto (cpDNA) também é herdado somente do gameta feminino, herança maternal.

Por exemplo, o fenótipo variegado de plantas ornamentais, ou seja, a característica das folhas se apresentarem matizadas ou manchadas em tons mais claros, é uma herança materna cloroplastidial, está ligada ao cloroplasto.

Vem que eu te explico!

Os vídeos a seguir abordam os assuntos mais relevantes do conteúdo que você acabou de estudar.

Herança monogênica e autossômica

Conteúdo interativo

Acesse a versão digital para assistir ao vídeo.

Padrões de herança ligada aos cromossomos sexuais

Conteúdo interativo

Acesse a versão digital para assistir ao vídeo.

Heranças mitocondriais e cloroplastidiais

Conteúdo interativo

Acesse a versão digital para assistir ao vídeo.

Verificando o aprendizado

Questão 1

(UFRN – 1998) Em ervilhas, a cor amarela é dominante em relação à verde. Do cruzamento de heterozigotos, nasceram 720 descendentes. Assinale a opção cujo número corresponde à quantidade de descendentes amarelos.

A

360

B

540

C

180

D

720

E

260

A alternativa B está correta.

Se a cor amarela é dominante, então, os genótipos possíveis das amarelas são AA e Aa. Já as verdes são recessivas (aa). Logo, a probabilidade da cor amarela é 3/4 ou 75%. Descobrimos a quantidade de descentes amarelos calculando 75% do total de descendentes que é 720. Portanto, há 540 descendentes amarelos.

Questão 2

(Adaptada de PUC-RIO – 2007) Uma característica genética recessiva presente no cromossomo Y

A

pode ser herdada do pai ou da mãe pelos descendentes do sexo masculino e do feminino.

B

só pode ser herdada a partir do pai por seus descendentes do sexo masculino.

C

só pode ser herdada a partir do pai por seus descendentes do sexo feminino.

D

só pode ser herdada a partir da mãe por seus descendentes do sexo masculino.

E

só pode ser herdada a partir da mãe por seus descendentes do sexo feminino.

A alternativa B está correta.

Como mulheres apresentam dois cromossomos X, a herança só pode ser herdada a partir do pai e por descendentes do sexo masculino, já que só os homens apresentam o cromossomo Y, ou seja, eles são XY.

Doenças genéticas

Definição e características

Doenças genéticas são enfermidades causadas por uma ou mais anormalidades/alterações no genoma, no material genético do indivíduo, ou seja, no seu DNA. Em muitos casos, as doenças genéticas ocorrem devido a fatores de hereditariedade, o que significa que são transmitidas de pais para filhos pelos genes. Porém, existem doenças genéticas causadas por mutações genéticas, fenótipos alterados ou alterações no DNA devido à interferência do meio.

Ilustração de uma mutação genética na estrutura do DNA.1

As mutações no material genético do indivíduo podem causar mudanças no número ou na posição de um ou mais genes, assim como podem acontecer mudanças no número ou na estrutura de cromossomos inteiros, o que também é conhecido pelo termo mutação cromossômica ou rearranjo cromossômico.

Podemos classificar os diferentes tipos de doenças genéticas em:

1

Monogênica

Ocorre devido a mudanças e/ou mutações no DNA de um único gene — apenas um gene é afetado. É conhecida como mendeliana por seguir o padrão descrito por Mendel. Exemplos: anemia falciforme; distrofia miotônica; distrofia de Duchene; doença de Huntington; fenilcetonúria; fibrose cística; hemofilia A; talassemia; síndrome de Marfan.

2

Multifatorial

Ocorre quando mais de um gene é afetado (poligênica) por interferência do meio (fatores ambientais). Esse tipo de herança também é relacionado com características de hereditariedade, como cor dos olhos, altura, entre outras. Exemplos: alguns tipos de câncer; Alzheimer; cardiopatias congênitas; diabetes *mellitus*; hipertensão arterial; má-formação congênita; obesidade.

3

Cromossômica

Ocorre por alterações relacionadas à estrututra e/ou número de cromossomos. Exemplos: síndrome de cri-du-chat; síndrome de Down; síndrome de Klinefelter; síndrome de Turner; síndrome de Wolf-Hirschhorn; síndrome XYY; trissomia do cromossomo 18, do 13, e do X.

Principais doenças genéticas conhecidas

Assista ao vídeo a seguir e se prepare para conhecer mais sobre as principais doenças genéticas conhecidas.

Conteúdo interativo

Acesse a versão digital para assistir ao vídeo.

Padrões de herança em doenças genéticas

Para estudar o padrão de herança de uma doença genética, é preciso conhecer a interação dos genes dos pais do indivíduo acometido pela doença, sabendo que tal interação afetará seu genótipo e fenótipo. Vamos conhecer alguns tipos de herança genética e doenças associadas a seguir.

Autossômica recessiva

Ocorre quando há presença de genes recessivos com mutação, ou seja, para a doença se manifestar são necessárias duas cópias do gene com mutação, uma do pai e uma da mãe. A maioria das doenças genéticas é recessiva. Exemplo: fibrose cística.

A fibrose cística é uma doença hereditária grave que ocorre devido mutações no gene CFTR que induz a produção de muco mais espesso que o normal nos pulmões e pâncreas. O aumento de viscosidade do muco bloqueia as vias aéreas nos pulmões, aumenta a proliferação de bactérias, levando à infecções e lesões; bloqueia os ductos no pâncreas, provoca perda de enzimas digestivas e má nutrição. Pode levar ao óbito.

Autossômica dominante

Ocorre quando há presença de gene dominante com a mutação. É necessária apenas uma cópia do gene para que a doença se desenvolva, ou seja, basta uma cópia do gene com mutação, herdado do pai ou da mãe. Exemplo: doença de Huntington.

A doença de Huntington é neurodegenerativa e rara. O indivíduo a manifesta geralmente entre 30 e 50 anos. Provoca distúrbios motores, cognitivos e comportamentais e está relacionada a mutações no gene HTT.

Ligada ao cromossomo X

Doenças relacionadas ao cromossomo X sempre agem como mutações de genes dominantes em homens, devido a indivíduos do sexo masculino apresentarem somente um X. Logo, se esse homem sofreu mutações genéticas, o portador desenvolverá a doença. No caso de mulheres, para desenvolver a doença, é necessário que tenha os dois alelos X com a determinada mutação. Exemplos: distrofia muscular de Duchenne e hemofilia.

A distrofia muscular de Duchenne é uma doença genética causada por mutação no gene DMD, ligado ao cromossomo X. É degenerativa e causa fraqueza muscular progressiva, acometendo pacientes do sexo masculino, principalmente. O diagnóstico pode ser feito por teste genético.

Poligênica ou multifatorial

Resultado de mutações que afetam características governadas por diferentes genes no indivíduo. Também surgem devido a fatores ambientais aos quais o indivíduo é exposto. Exemplo: alguns tipos de câncer e doenças cardíacas.

Diagnóstico de doenças genéticas

Atualmente, devido ao avanço da biotecnologia e ao aumento de investimentos em estudos de genética, contamos com uma ampla variedade de técnicas que podem ser utilizadas para diagnosticar doenças relacionadas ao DNA de um indivíduo, métodos esses que são específicos para cada caso.

Curiosidade

Os diversos tipos de exames analisam de diferentes formas o DNA do indivíduo. Para a sua realização, é necessário profissionais com habilidade e experiência na área, pois os protocolos da maioria das técnicas mais utilizadas são considerados sensíveis e complexos. Sendo assim, cabe ao estabelecimento (laboratório) analisar suas competências e limitações, de acordo com a técnica específica.

Os exames genéticos auxiliam o diagnóstico e maior entendimento dos sintomas, orientando, assim, o tratamento e muitas vezes prevenindo possíveis desdobramentos da doença, porém são limitados.

Exame de material genético.

Por exemplo, uma pessoa saudável pode realizar um exame genético e positivar para alguma alteração genética. Todavia, isso não significa que estará sentenciada a desenvolver a doença futuramente, até porque alguns tipos de alterações genéticas são influenciados por fatores ambientais externos, como ocorre nos casos de alterações multifatoriais.

Vamos agora conhecer alguns dos exames mais relevantes para o diagnóstico de doenças genéticas atualmente. Eles estão divididos em grupos de acordo com sua abordagem e técnica.

1

Exame pré-natal

São exames feitos durante a gestação a fim de identificar possíveis alterações nos genes ou cromossomos do feto antes de seu nascimento. Ressalta-se que ainda não é possível identificar todos os distúrbios hereditários e/ou defeitos congênitos nesse momento. Esse exame é muito importante, já que o diagnóstico precoce de doenças proporciona melhores resultados no tratamento. Serve ainda como uma forma de diminuir a incerteza dos pais, principalmente em casos de gravidez de risco.

2

Triagem neonatal

São exames realizados logo após o nascimento do bebê, com objetivo de identificar distúrbios genéticos que já possuem seu diagnóstico consolidado, a fim de começar o tratamento precocemente, aumentando o sucesso do tratamento e a qualidade de vida. Um exemplo é o teste para fenilcetonúria.

3

Teste de Carrier

É o teste conhecido como teste de portador, utilizado quando indivíduos apresentam casos de doenças genéticas na família ou em determinadas etnias que têm maior risco para doenças específicas. O intuito é identificar pessoas que portam uma cópia do gene que, caso seja expresso em duas cópias, causará a determinada doença.

4 Teste de pré-implantação

É realizado quando é feita fertilização *in vitro* — fertilização de um óvulo retirado de uma mulher com o espermatozoide cedido por um homem — a fim de diminuir o risco de distúrbios genéticos do indivíduo que será gerado. Nesse exame, são retiradas algumas células do embrião, que são testadas para determinadas alterações do material genético. Dessa forma, serão utilizados para implantação somente embriões que não contenham alterações genéticas.

5

Testes preditivos e pré-sintomáticos

São testes realizados para detectar alterações no DNA, que são associadas a distúrbios que apenas se desenvolvem ou apresentam sintomas depois do nascimento, alguns somente após a idade adulta. São realizados sem que o indivíduo tenha nenhum sintoma, geralmente por pessoas que possuem histórico familiar de doenças genéticas. Os resultados apontarão o nível de risco de desenvolvimento da doença.

Inúmeros outros exames diagnósticos de doenças genéticas específicas são realizados quando há suspeita com base em sintomas apresentados pelo paciente. Com o resultado desses exames, podem ser feitas escolhas de tratamento, mudanças de hábitos e outros. Pode ser realizado em qualquer fase da vida do paciente, até mesmo antes do nascimento.

Saiba mais

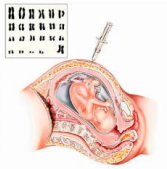
Teste forense É o teste com o intuito diferente dos outros, pois é utilizado para fins legais, como reconhecimento de vítimas e suspeitos de crimes, atentados, desastres naturais e acidentes diversos. Utiliza sequências de DNA para identificar indivíduos e estabelecer relações biológicas entre esses indivíduos.

As amostras para exames genéticos podem ser de diferentes partes do corpo, mas as mais utilizadas são:

Sangue

Pele

Líquido Amniótico



Esfregaço da bochecha

Os testes laboratoriais de análise de DNA mais utilizados atualmente para diagnóstico ou estudos são as técnicas denominadas:

- Reação em cadeia da polimerase (PCR).
- Cromatografia líquida desnaturante de alta performance (DHPLC).
- Método citogenético.
- Sondas citogenéticas.

Terapia gênica

Este tipo de terapia se baseia na técnica de transferir genes saudáveis (terapêuticos ou funcionais) para as células ou os tecidos de indivíduos acometidos por doenças genéticas, sintomáticos ou não, com o intuito de tratá-los. A terapia gênica pode ser utilizada também para prevenir casos de doenças genéticas.

Saiba mais

Uma das técnicas utilizadas pela terapia gênica, com o objetivo de suprimir as consequências negativas ocasionadas pela falta ou por defeito em um gene, é a utilização de um vetor (retrovírus são bastante utilizados para essa função). Esse vetor auxilia na transferência do gene funcional, o gene saudável, para o organismo doente, a fim de reparar o defeito apresentado. Assim, é feita a transferência do material genético para dentro da célula ou tecido do portador da doença, resultando em um efeito terapêutico, corrigindo a anormalidade apresentada anteriormente ou proporcionando às células danosas uma nova função, a qual não era apta de realizar anteriormente, ou era realizada com dificuldade.

A terapia gênica é capaz de aumentar o padrão e o tempo de vida do paciente portador de doença genética.

Vem que eu te explico!

Os vídeos a seguir abordam os assuntos mais relevantes do conteúdo que você acabou de estudar.

Doenças genéticas

Conteúdo interativo

Acesse a versão digital para assistir ao vídeo.

Diagnóstico de doenças genéticas

Conteúdo interativo

Acesse a versão digital para assistir ao vídeo.

Verificando o aprendizado

Questão 1

(UEL – 2009) A hemofilia é uma doença hereditária recessiva ligada ao cromossomo sexual X, presente em todos os grupos étnicos e em todas as regiões geográficas do mundo. Caracteriza-se por um defeito na coagulação sanguínea, manifestando-se por meio de sangramentos espontâneos que vão de simples manchas roxas (equimoses) até hemorragias sérias. Com base no enunciado e nos conhecimentos sobre o tema, é correto afirmar que

A

o cruzamento entre consanguíneos diminui a probabilidade de nascimento de mulheres hemofílicas.

B

pais saudáveis de filhos que apresentam hemofilia são heterozigotos.

C

a hemofilia ocorre com a mesma frequência entre homens e mulheres.

D

as crianças do sexo masculino herdam o gene da hemofilia do seu pai.

E

as mulheres hemofílicas são filhas de pai hemofílico e mãe heterozigota para esse gene.

A alternativa E está correta.

Doenças relacionadas ao cromossomo X sempre agem como mutações de genes dominantes em homens, devido a indivíduos do sexo masculino apresentarem somente um X. Logo, se esse homem sofreu mutações genéticas, o portador desenvolverá característica da doença. No caso de mulheres, para desenvolver a doença, é necessário que tenha os dois alelos X com a determinada mutação. Assim, para o nascimento de mulheres hemofílicas, um evento raro, é necessário o cruzamento entre mãe heterozigota e um pai hemofílico (X^HX^h x X^hY).

Questão 2

Sobre os padrões de herança em doenças genéticas e seus tipos de diagnóstico, assinale a que alternativa correta.

A

O exame pré-natal realizado durante a gestação não é capaz de identificar possíveis alterações genéticas no feto.

B

Doenças monogênicas são resultado de mutações em vários genes diferentes responsáveis por determinar uma característica em particular no indivíduo.

C

Uma doença autossômica dominante ocorre somente na presença de duas cópias do gene com mutação, herdadas do pai e da mãe.

D

Terapia gênica consiste em substituir genes anormais que causam a doença por genes saudáveis.

E

Testes forenses de análise de DNA são os mais utilizados para diagnóstico de doenças genéticas em geral.

A alternativa D está correta.

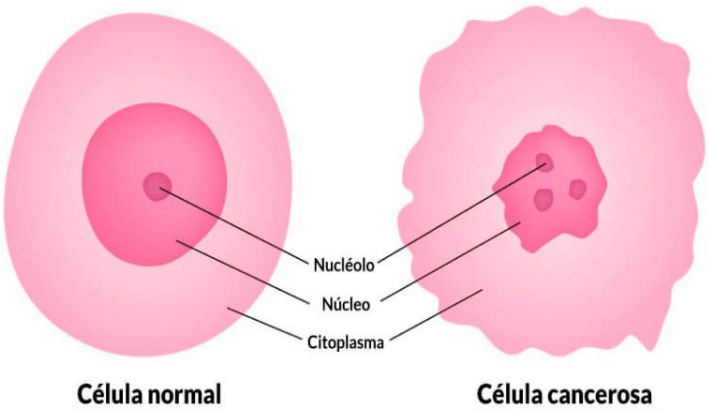
Na terapia gênica, transfere-se material genético saudável (terapêutico) para o indivíduo, de forma a tratar a doença genética ou até mesmo prevenir uma possível doença genética. Podem ser utilizados vírus como transportadores dos genes saudáveis.

Desenvolvimento do câncer

Origem

Câncer é o nome dado a uma série de doenças que possuem um fator em comum: o crescimento desordenado de células que ocasiona a formação de tumores. Os tumores são prejudiciais ao bom funcionamento do organismo, pois afetam tecidos e órgãos saudáveis.

Essas doenças podem ser muito agressivas, uma vez que as células cancerosas se dividem rapidamente e de forma incontrolável, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo, invadir outros tecidos e órgãos comprometendo sua atividade, o que culmina em um processo denominado metástase.



Célula normal e célula cancerosa.

Mas como se origina o câncer? O câncer origina-se a partir de mutações no material genético da célula. Tais mutações podem ocorrer em determinados genes específicos, nos chamados proto-oncogenes.

> Os proto-oncogenes são inativos em células sem alterações, ou seja, células saudáveis, não cancerosas. Porém, quando são alterados ou ativados, tornam-se oncogenes.

Os oncogenes são responsáveis pela diferenciação de células normais em células cancerosas, que passam a receber informações erradas para suas funções.

Processo de desenvolvimento do câncer

Sabemos que, dentro do núcleo celular, se encontra o material genético do indivíduo, composto de genes. Os genes contêm as informações necessárias para que as células desempenhem suas funções corretamente, a depender do tecido e órgão onde estão localizadas.

Atenção

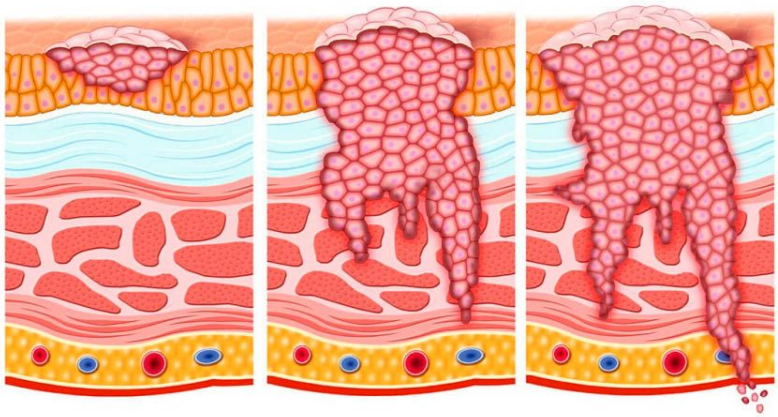
O desenvolvimento do câncer é denominando carcinogênese ou oncogênese. Esse processo, na maioria dos casos, desenvolve-se em ritmo lento de proliferação das células anormais. Como consequência, pacientes podem passar anos sem saber que desenvolveram câncer, até que surja um tumor visível ou apareçam os sintomas da doença, resultando em diagnósticos tardios.

As interferências do meio em que o indivíduo está inserido refletem diretamente no desenvolvimento de diversos tipos de câncer, pois o organismo sofre efeitos cumulativos de diferentes agentes cancerígenos. Confira o que são considerados agentes cancerígenos:

- A excessiva exposição ao sol sem devida proteção.
- A má alimentação incluindo muita gordura e alimentos processados.
- A exposição excessiva a hormônios.
- O sedentarismo.
- O consumo excessivo de bebidas alcoólicas.
- O uso de cigarros e suas substâncias tóxicas.

Uma exposição frequente a tais agentes e principalmente a interação entre tais agentes são responsáveis por desencadear o processo de carcinogênese em muitos casos.

É importante ressaltar, porém, que, dependendo do tipo de câncer que está se iniciando, existem características específicas e individuais que podem facilitar ou dificultar a instalação do dano celular. Observe:



Evolução dos estágios de um tumor maligno invasivo de bexiga, evidenciando seu crescimento ultrapassando diferentes camadas.

O processo de carcinogênese contém três estágios, como veremos a seguir:

Estágio de iniciação

Neste primeiro estágio, ocorre a ação do agente cancerígeno, o que promove alterações no material genético celular. Aqui já encontramos células geneticamente alteradas, mutadas, porém ainda não é possível detectar clinicamente a presença de tumor.

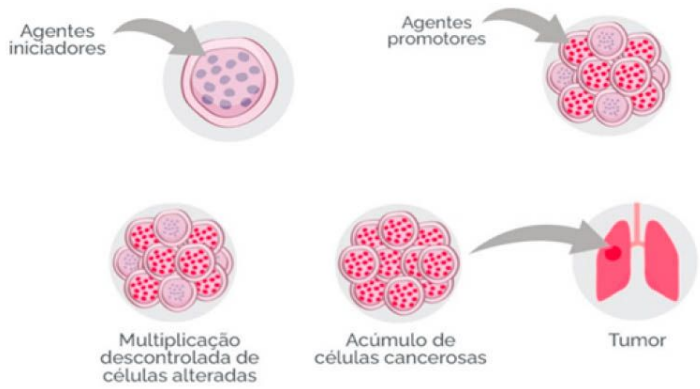
Estágio de promoção

Neste segundo estágio, as células que já sofreram alteração genética no estágio anterior sofrem a ação de agentes cancerígenos, os oncopromotores e, assim, são transformadas em células malignas. Isso ocorre de forma gradual e lenta; logo, é necessário um longo e continuado período de exposição ao agente cancerígeno promotor. Caso ocorra a interrupção do contato com tal agente oncopromotor, muitas vezes é possível estagnar o processo nesse estágio.

Estágio de progressão

Neste terceiro estágio, ocorre a multiplicação das células alteradas de forma descontrolada e irreversível. Portanto, aqui o câncer já está instalado no organismo e se desenvolve até que o indivíduo comece a apresentar manifestações clínicas da doença, ou seja, os primeiros sintomas. Assim como nos estágios anteriores, aqui também há interferência de fatores que estimulam a progressão da doença, chamados de oncoaceleradores.

Veja o esquema que ilustra esses estágios:



O processo de carcinogênese.

Características genéticas e tipos de câncer

Todos os tipos de câncer estudados até os dias de hoje se desenvolvem devido a alterações genéticas, mas isso não significa que todos são hereditários.

Atenção

A maioria das alterações genéticas que resultam no aparecimento de cânceres são chamadas de somáticas, ou seja, ocorrem em órgãos e tecidos que não estão relacionados à formação de gametas. São mutações genéticas ocorridas ao longo da vida do indivíduo, podendo estar relacionadas a diversos fatores, internos e externos, como os que citamos acima.

Ainda, há os casos de indivíduos que nascem com determinadas mutações genéticas, herdadas dos progenitores, que estão vinculadas com o aumento do risco de desenvolvimento de câncer. Em outras palavras, são indivíduos que apresentam susceptibilidade ou predisposição genética a algum tipo de câncer, mas que podem ou não manifestar a doença ao longo de sua vida.

Com isso, podemos separar dois tipos de câncer:

1

Câncer hereditário

É aquele em que o indivíduo nasce com alterações genéticas herdadas dos pais. A mutação geralmente se apresenta na cópia do gene associado ao controle dos danos celulares, que, normalmente, exerceria o papel de proteger contra o câncer, evitando falhas/alterações na divisão celular. Indivíduos que possuem alterações genéticas hereditárias apresentam um risco de 50% de passar essa condição para seus filhos. É importante enfatizar que essas alterações nos genes aumentam o risco do desenvolvimento de câncer, mas nem todos os indivíduos que apresentam tais alterações em seu código genético irão necessariamente desenvolver a doença. Por conta disso, pesquisadores utilizam o termo predisposição ou susceptibilidade genética para se referir ao risco aumentado de manifestação da doença nesses casos.

2

Câncer esporádico

Não tem como causa alterações herdadas geneticamente e representa a maioria dos casos no mundo, correspondendo a cerca de 80% a 90% dos tipos de câncer, de acordo com pesquisas realizadas por especialistas (INCA, 2018). Logo, mesmo que haja casos de câncer na família, isso não significa que outros familiares desenvolverão essa doença obrigatoriamente. Do mesmo modo, mesmo não havendo casos de câncer em membros da família, um indivíduo pode desenvolver algum tipo de câncer durante a vida.

O câncer é considerado uma doença comum devido ao grande número de casos registrados. A maioria das famílias no mundo possui um membro que já teve esta doença. Porém, isso não é necessariamente um fator preocupante, uma vez que pesquisas apontam que apenas cerca de 10% a 20% dos tipos de câncer são causados por alterações hereditárias.

Relembrando

O desenvolvimento de câncer se dá, muitas vezes, devido a fatores externos, que incluem o consumo de alimentos industrializados, ricos em gordura, açúcar, conservantes químicos, entre outros; a poluição; o hábito de fumar e consumir bebidas alcoólicas; a falta da prática de exercícios físicos etc.

Existem outras diferenciações entre os dois tipos de câncer citados que devem ser consideradas em tomadas de decisões sobre cuidados e tratamentos.

Por exemplo, no câncer hereditário, os sinais da doença começam a aparecer mais precocemente do que o mesmo tipo de câncer esporádico.

O câncer esporádico geralmente tem relação com estímulos internos ou externos que afetam a saúde do indivíduo, incluindo o tipo de alimentação, a exposição excessiva e prolongada a hormônios, o envelhecimento natural, entre outros.

Cabe destacar, ainda, que indivíduos que herdam um gene com alteração genética estão susceptíveis a mais de um tipo de câncer.

Principais tipos de câncer hereditário

Cânceres de mama e ovário

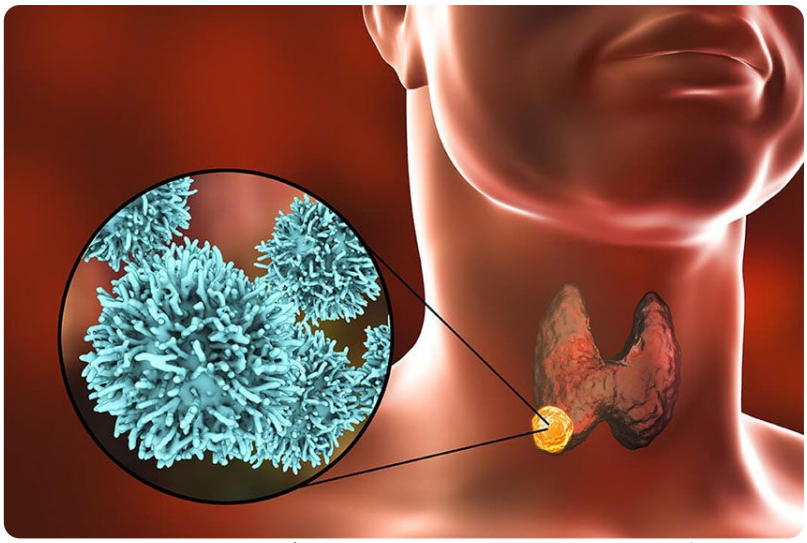
Sabe-se que mutações no gene BRCA1 ou BCRCA2 estão relacionadas ao desenvolvimento desses cânceres. O câncer de mama, que se desenvolve também de outras formas, é muito conhecido devido ao alto número de casos entre as mulheres, podendo também ocorrer em homens. Para esse tipo de câncer, é possível realizar um autoexame, que pode ajudar na identificação do tumor antes da apresentação de outros sintomas, uma prática comum e que salva vidas.

Câncer colorretal hereditário sem polipose

Pesquisas mostraram ausência de expressão das proteínas MLH1, MSH2 ou MSH6, sendo a primeira e a segunda responsáveis por 90% das mutações detectadas nos casos hereditários desse câncer.

Câncer tireoidiano

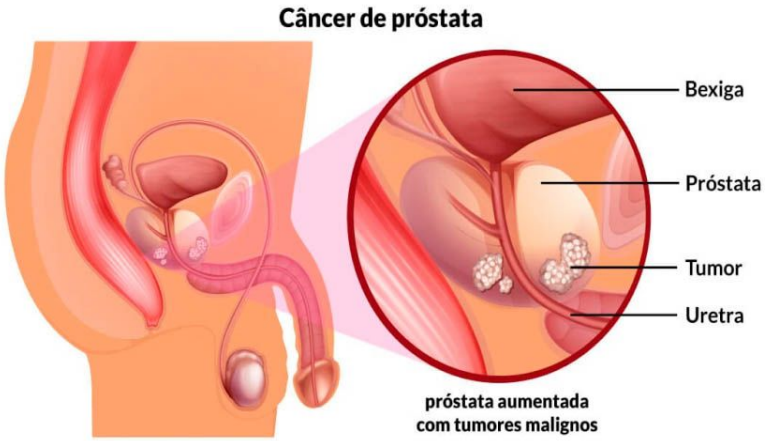
Quando hereditário, as alterações estão provavelmente relacionadas a mutações no gene PTEN e no gene supressor tumoral APC.



Alterações na tireoide, devido à instalação de tumores. Podemos ver de forma ampliada as células cancerosas.

Câncer de próstata

É associado a múltiplos *loci*, o que contribui para sua susceptibilidade. As pesquisas voltadas para os fatores hereditários do câncer de próstata encontraram diversos genes mutados correlacionados com o desenvolvimento dessa doença, tais como: TP53, PTEN, RB ras, CDKN2, AR e CTNNB1.



Instalação de um tumor na próstata, com ampliação nas células cancerosas, que formam o tumor.

Como se desenvolve o câncer?

Assista ao vídeo a seguir e se prepare para conhecer mais sobre o desenvolvimento do câncer.

Conteúdo interativo

Acesse a versão digital para assistir ao vídeo.

O papel do aconselhamento genético

Agora que conhecemos as características genéticas e alguns tipos de câncer, vamos conhecer o aconselhamento genético e seu papel na prevenção e tratamento dessa doença. Vamos lá!

O aconselhamento genético tem como função incentivar exames de análise do material genético de indivíduos que tenham casos de câncer na família, a fim de descobrir se a doença é de origem hereditária, o que caracteriza uma síndrome familiar, e, caso seja, aconselhar os familiares a procurar ajuda médica para se informar sobre a prevenção e o tratamento.

> O aconselhamento genético deve ser realizado por profissional da saúde. Os pacientes devem realizar uma triagem genética, visando a um diagnóstico precoce, já que, quanto mais cedo for descoberta a doença, maior a chance de o tratamento ser bem-sucedido.

Quem busca o aconselhamento genético também recebe informações sobre como mudar hábitos de vida, excluindo ou minimizando os fatores cancerígenos externos da rotina.

Dessa forma, evita-se que o câncer se desenvolva ou, caso se desenvolva, permite que sejam atenuados os sintomas, evitando consequências mais graves. Além disso, a partir do aconselhamento genético e da realização periódica de exames, é possível obter rápida detecção da doença, antes mesmo de apresentar sintomas.

Vem que eu te explico!

Os vídeos a seguir abordam os assuntos mais relevantes do conteúdo que você acabou de estudar.

Origem e desenvolvimento do câncer

Conteúdo interativo

Acesse a versão digital para assistir ao vídeo.

Características genéticas do câncer e tipos de câncer

Conteúdo interativo

Acesse a versão digital para assistir ao vídeo.

Verificando o aprendizado

Questão 1

Quando células cancerosas migram para outro local do organismo, diferente do local onde o câncer deu início, e se espalham, resultando em novos tumores, dizemos que ocorreu

A

um carcinoma.

B

uma metástase.

C

uma translocação.

D

uma neoplasia.

E

uma reação tumoral.

A alternativa B está correta.

Denominamos de metástase o processo em que as células cancerosas começam a se dividir e invadir outros tecidos e órgãos, vizinhos e/ou distantes, de onde o primeiro tumor se instalou.

Questão 2

(IBFC – 2019) A transformação da célula normal em cancerosa se dá por alteração de seu DNA, podendo ocorrer por interferência viral, substâncias químicas do ambiente ou alimentação. Considerando os diversos fatores cancerígenos, assinale a alternativa correta que contém a única propriedade comum a todos eles.

A

Capacidade de replicação infinita.

B

Influência da velocidade da divisão celular.

C

Influência apenas em células progenitoras e leucócitos.

D

Facilidade de penetração em todos os tecidos do corpo.

E

Capacidade de causar dano ao material genético celular.

A alternativa E está correta.

Durante o desenvolvimento do câncer, seja ele esporádico ou hereditário, sempre haverá dano ao genoma celular, ou seja, ao material genético da célula — as conhecidas mutações.

Considerações finais

Neste conteúdo, revisamos o processo de divisão celular, relembrando as características e a importância de cada etapa, para melhor entendimento dos processos de mitose e meiose.

Entendemos a definição de herança genética, a partir do significado dos termos técnicos e dos diferentes padrões de herança existentes — que podem afetar os cromossomos autossomos ou sexuais. Ainda nesse mesmo assunto, aprendemos sobre as consequências das mutações genéticas nos indivíduos que as apresentam, isto é, quais as doenças geradas em função das alterações no código genético.

Além disso, estudamos sobre o câncer, sua origem e desenvolvimento e suas características genéticas. Vimos que existem dois tipos de câncer, os esporádicos, que podem aparecer em função do estilo de vida do paciente (p. ex., má alimentação, sedentarismo); e o hereditário, que é herdado dos pais, podendo resultar na manifestação da doença pelo indivíduo herdeiro da mutação genética ou tornar esse indivíduo mais susceptível ao desenvolvimento da doença, sem que venha a manifestar a doença durante sua vida.

Podcast

Ouça este podcast e aprenda mais sobre a terapia gênica.

Conteúdo interativo

Acesse a versão digital para ouvir o áudio.

Explore +

Assista ao vídeo de animação **Controle do Ciclo Celular (HD Animation Legendado)** que mostra as etapas do ciclo celular, disponibilizado no canal Biologia Celular e Molecular NF no Youtube.

Leia o texto **Diagnóstico de doenças genéticas: métodos de rastreamento** de Giselda M. K. Cabello, disponível no portal do Projeto Ghente, e aprenda mais sobre as técnicas laboratoriais citadas neste material.

Leia o artigo **Genética do câncer hereditário** de Élida Lívia Rafael Dantas e colaboradores, publicado na Revista Brasileira de Cancerologia, e aprenda mais sobre o câncer hereditário e as mutações que causam o aumento da susceptibilidade a esse tipo de câncer.

Referências

ALBERTS, B. *et al.* **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

CABELLO, G. M. K. **Genética clínica**. Projeto Ghente. Rio de Janeiro: Fiocruz, (s. d.).

DANTAS, E. L. R. *et al.* **Genética do câncer hereditário**. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 55, n. 3, p. 263–269, 2009.

FERON, E. R. **Human cancer syndromes:** clues to the origin and nature of cancer. Science, v. 278, n. 5340, p. 1043–1050, 1997.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. INCA. **O que causa o câncer?** Inca, 24 out. 2018.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Biologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

SNUSTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. **Fundamentos de genética**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.